








PERCUTANEOUS TULOButEROL PREPARATION AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

Publication number: WO9714411
Publication date: 1997-04-24
Inventor: NAKAGAWA TAKEAKI (JP); NAKANO YOSHIHISA (JP); OTSUKA SABURO (JP)
Applicant: NITTO DENKO CORP (JP); HOKURIKU PHARMACEUTICAL (JP); NAKAGAWA TAKEAKI (JP); NAKANO YOSHIHISA (JP); OTSUKA SABURO (JP)
Classification:
- international: **A61K9/70; A61K31/137; A61K9/70; A61K31/137;** (IPC1-7): A61K31/135; A61K9/70
- european: A61K9/70E; A61K31/137
Application number: WO1996JP02422 19960828
Priority number(s): JP19950268465 19951017

Also published as:

 PL185797B (B)
 AU707661 (B2)

Cited documents:

 JP7285854
 JP5194202
 JP60185713
 JP5238953
 JP63010716

Report a data error he**Abstract of WO9714411**

A percutaneous tulobuterol preparation obtained by laminating a pressure-sensitive adhesive layer comprising as the main component a synthetic rubber containing micro-crystalline tulobuterol of 2 to 20 μ m in average particle size onto a support; in particular, a percutaneous tulobuterol preparation wherein the micro-crystalline tulobuterol is one obtained by dissolving tulobuterol and a pressure-sensitive adhesive comprising as the main component a synthetic resin in a good solvent followed by recrystallization; and a process for producing the preparation which comprises homogeneously dissolving the adhesive and tulobuterol in a good solvent, applying the resulting adhesive solution onto one face of peelable film and drying to thereby form an adhesive layer; then laminating the adhesive layer onto a support; and recrystallizing tulobuterol at 10 to 30 DEG C to thereby give an adhesive layer wherein microcrystals of 2 to 20 μ m in average particle size have been homogeneously dispersed. The preparation is excellent in the long-lasting drug effect. The above process makes it possible to efficiently produce the preparation.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/135, 9/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/14411</p> <p>(43) 国際公開日 1997年4月24日(24.04.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02422</p> <p>(22) 国際出願日 1996年8月28日(28.08.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/268465 1995年10月17日(17.10.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日東電工株式会社(NITTO DENKO CORPORATION)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 Osaka, (JP) 北陸製薬株式会社(HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.)(JP/JP) 〒911 福井県勝山市猪野口37号1-1 Fukui, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 中川武明(NAKAGAWA, Takeaki)[JP/JP] 仲野善久(NAKANO, Yoshihisa)[JP/JP] 大塚三郎(OTSUKA, Saburo)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内 Osaka, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号(湯木ビル) Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54)Title: PERCUTANEOUS TULOButEROL PREPARATION AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54)発明の名称 経皮吸収型ツロブテロール製剤とその製造法

(57) Abstract

A percutaneous tulobuterol preparation obtained by laminating a pressure-sensitive adhesive layer comprising as the main component a synthetic rubber containing micro-crystalline tulobuterol of 2 to 20 μ m in average particle size onto a support; in particular, a percutaneous tulobuterol preparation wherein the micro-crystalline tulobuterol is one obtained by dissolving tulobuterol and a pressure-sensitive adhesive comprising as the main component a synthetic resin in a good solvent followed by recrystallization; and a process for producing the preparation which comprises homogeneously dissolving the adhesive and tulobuterol in a good solvent, applying the resulting adhesive solution onto one face of a peelable film and drying to thereby form an adhesive layer; then laminating the adhesive layer onto a support; and recrystallizing tulobuterol at 10 to 30 °C to thereby give an adhesive layer wherein microcrystals of 2 to 20 μ m in average particle size have been homogeneously dispersed. The preparation is excellent in the long-lasting drug effect. The above process makes it possible to efficiently produce the preparation.

(57) 要約

本発明は、平均粒径 $2 \sim 20 \mu\text{m}$ の微細結晶状のツロブテロールを含有する合成ゴムを主成分とする粘着剤層と支持体とを積層してなる経皮吸収型ツロブテロール製剤、特に微細結晶状のツロブテロールが、ツロブテロールと合成ゴムを主成分とする粘着剤とを良溶媒中に溶解後、再結晶させて得られるものである経皮吸収型ツロブテロール製剤に関する。また本発明は、該粘着剤とツロブテロールとを良溶媒中で均一に溶解した後、この粘着剤溶液を剥離性フィルムの一方面に塗布乾燥して粘着剤層を形成後、粘着剤層を支持体に貼り合わせ、 $10 \sim 30^\circ\text{C}$ で再結晶させて平均粒径 $2 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲の微細結晶が均一に分散されてなる粘着剤層を形成する経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法に関する。

本発明の経皮吸収型ツロブテロール製剤はツロブテロールの薬効持続性に優れている。本発明の製造方法においては、上記の製剤が効率よく製造される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	UD	ウズベキスタン共和国
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア共和国
BF	ブルキナファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MD	モルドバ	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	UA	ウクライナ	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TR	トルコ
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モロコシ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KZ	カザフスタン	MX	メキシコ	US	米国
CM	コモロ	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KG	キルギス	NL	オランダ	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	KH	カンボジア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	PL	ポーランド		
				PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

明 細 書

経皮吸収型ツロブテロール製剤とその製造法

技術分野

本発明は、皮膚面に貼付してツロブテロールを皮膚から生体内へ持続的、連続的に投与するための経皮吸収型ツロブテロール製剤とその製造法に関し、詳しくは、皮膚面に貼付した場合に、ツロブテロールの有効血中濃度が長時間にわたって持続する経皮吸収型ツロブテロール製剤とその効率的な製造法に関する。

背景技術

ツロブテロールは交感神経の β_2 受容体に選択的に作用し、気管支平滑筋を弛緩させることから、気道狭窄を起こした患者の呼吸困難の軽減を目的として、慢性気管支炎、気管支喘息などの治療に広く使用されている。ツロブテロールを生体内に投与する方法としては、一般には錠剤、ドライシロップなどの経口投与およびエアゾールなどの吸入投与があるが、小児などに対する投与の困難性、急激な薬物の血中濃度の上昇に伴う心悸亢進・振戦等の副作用の発現、および薬効の持続性の欠如などの問題がある。

そこで、本願出願人は、これらの問題を解決するために、ツロブテロールの貼付剤を既に提案している（特開平4-99720号公報など参照）。貼付剤においては、薬物が経皮的に投与されるので、小児などに対しても投与が容易であり、速やかに皮膚から吸収される。また、薬効持続性の付与および副作用発現の軽減を図ることができる。

ツロブテロールの貼付剤は、上記の利点を有するが、さらなる薬効の持続性が期待される。

発明の開示

本発明の課題は、ツロブテロールの薬効持続性により優れた経皮吸収型ツロブテロール製剤およびその効率的な製造法を提供することである。

ツロブテロールを持続的に経皮吸収させるためには、粘着剤中にツロブテロールの全てが完全に溶解するのではなく、結晶状態で含有されているものをも含む

ことがよい。しかしながらツロブテロールの結晶粒径と薬効持続性との関係については、いまだ十分に検討されていないのが実情である。

本発明者らは、この点に着目して鋭意検討を重ねた結果、ツロブテロールの再結晶粒子の粒径と薬効持続性との間に最適な範囲が存在することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は下記の通りである。

①平均粒径 $2 \sim 20 \mu\text{m}$ の微細結晶状のツロブテロールを含有する合成ゴムを主成分とする粘着剤層と支持体とを積層してなる経皮吸収型ツロブテロール製剤。

②平均粒径 $2 \sim 20 \mu\text{m}$ の微細結晶状のツロブテロールが、ツロブテロールと合成ゴムを主成分とする粘着剤とを良溶媒中に溶解後、再結晶させて得られるものである前記①記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤。

③再結晶させる際の温度が $10 \sim 30^\circ\text{C}$ である上記②記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤。

④微細結晶状のツロブテロールの平均粒径が $5 \sim 20 \mu\text{m}$ である上記①～③のいずれかに記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤。

⑤合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールとを良溶媒中で均一に溶解した後、この粘着剤溶液を剥離性フィルムの一方面に塗布乾燥して粘着剤層を形成後、粘着剤層を支持体に貼り合わせ、 $10 \sim 30^\circ\text{C}$ で再結晶させて平均粒径 $2 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲のツロブテロール微細結晶が均一に分散されてなる粘着剤層を形成する経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法。

⑥ツロブテロール微細結晶の平均粒径が $5 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲である上記⑤記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法。

図面の簡単な説明

図1は実験例1の結果を示すグラフである。

図2は実験例2の結果を示すグラフである。

発明の詳細な説明

本発明において粘着剤層は、合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロール

とを主成分として構成されるが、粘着力の調整などの目的で低分子量のポリマーや熱可塑性樹脂などが含有されていてもよい。

本発明に用いられる合成ゴムとしては、ポリイソブチレン、ポリイソプレン、スチレン-ブタジエンブロックコポリマー、スチレン-ブタジエン-スチレンブロックコポリマー（SBS）、スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマー（SIS）やこれらの混合物が挙げられる。

粘着力調整の目的で添加される低分子量のポリマーとしては、ポリブテンやアクリル系粘着剤、エチレン/酢酸ビニル共重合体（EVA）などが挙げられる。粘着剤中に合成ゴムを主成分とする粘着剤とともに熱可塑性樹脂を含有させることによって、粘着剤中でツロブテロールが拡散移動する際に適度な拡散障害として作用し、持続的にかつ効率的にツロブテロールが皮膚面へ放出され、生体内へ長時間にわたって経皮吸収され、薬効の持続化が達成できるものである。したがって、有効血中濃度の維持、すなわち薬効の持続性により優れるようになり、投与回数（単位時間当たりの貼付回数）を減少できるので、皮膚刺激性が低減されるものである。このような熱可塑性樹脂としては、例えば常温にて結晶状態であり、軟化点が50～250℃、好ましくは50～150℃のものが使用され、具体的にはロジンまたはその誘導体、テルペン樹脂、テルペン・フェノール樹脂などの天然樹脂系や石油樹脂、アルキル・フェノール樹脂、キシレン樹脂などの合成樹脂系が挙げられる。これらの樹脂は、一種または二種以上を合成ゴム成分に対して50重量%以下、好ましくは5～40重量%の範囲で配合する。

本発明においては、従来の貼付剤のように、薬物の溶解用または放出用の担体（キャリアー）としての鉱油を粘着剤層に含有させることは好ましくない。その理由は、薬物と鉱油もしくは鉱油中の不純物成分との相互作用により製剤中の薬物の経時的な安定性の低下が懸念され、また、液状物質である鉱油を薬物用の担体として使用すると、粘着剤中からの薬物の放出が極めて速くなる恐れがあり、急激な血中濃度の上昇に伴う副作用が発現したり、貼付剤の利点である薬効の持続性が欠如するという問題を生じることがあるからである。

粘着剤層の厚さは、皮膚面への長時間の貼着に耐えられるように、20～100 μm 、好ましくは20～50 μm とするのが望ましい。

本発明において上記粘着剤層中に含有されるツロブテロールは、薬理効果を発揮するための薬物であり、粘着剤層中に溶解したものと、結晶として存在するものがある。粘着剤層中に溶解しているツロブテロールの濃度は、経皮吸収速度に直接的に影響を与え、皮膚へ吸収されることにより減少する。使用する粘着剤に対する飽和溶解度を越える過剰なツロブテロールは、結晶として粘着剤中に分散されるので、粘着剤中に含有させ得るツロブテロールの量は、使用する粘着剤により適宜決定される。一方、結晶状態のツロブテロールは、貼付中に溶解することによって、皮膚に吸収されて減少した溶解しているツロブテロールを粘着剤中に供給し、補う機能を持つ。その結果、長時間にわたりツロブテロールの高い経皮吸収性が保持され、有効血中濃度が長時間維持される。

しかして、本発明においては特定平均粒径の微細結晶状のツロブテロールを使用しているので、より優れた薬効の持続性が得られる。

本発明においては、ツロブテロールの結晶として、平均粒径2～20 μm 、好ましくは5～20 μm の微細結晶のものを含有する。

粒径2 μm 未満のものは、製剤中に同量含有させた粒径の大きいものよりも総表面積が大きいので、粘着剤層への薬物溶解速度が上がり初期放出上昇、それに伴う急激な血中濃度上昇による副作用の懸念があり、十分に薬効が持続しない。

粒径20 μm を越える場合は、一般的には2 μm 未満の逆になると考えられる。しかしこの場合、粒径が大きくなることにより粘着剤層の皮膚に接する側の表面に多数の結晶が露出し、結果として露出した薬物粒子が粘着剤中を拡散せずに貼付部位に存在する水分に溶解されて直接皮膚表面に放出されることにより初期放出上昇、それに伴う急激な血中濃度上昇による副作用の懸念があり、また十分な薬効の持続が期待できない。

本発明において、微細結晶の形状は粘着剤の種類、ツロブテロールの配合量などによって多様であり、粒状、球状、立方体状、板状、片状、柱状、棒状、針状、

繊維状などとして存在する。当該結晶は凝集したものではなく、均一に分散した結晶であることが好ましい。

本発明において、微細結晶の粒子径測定は顕微鏡によるフェレー（Feret）径が使用される。フェレー径は、既知の手法であり、例えば粉体工学便覧、第1～2頁、粉体工学会編、昭和61年日刊工業新聞社発行に記載されている。

本発明において、ツロブテロールの微細結晶は、合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールを良溶媒中に溶解後、再結晶させて調製されたものである。

より具体的には次の通りである。即ち、上記粘着剤とツロブテロールとを良溶媒である一種または二種以上の液体に均一に溶解して、粘着剤液を得、これを製膜化する。これにより、上記粘着剤に対する飽和溶解度以上の含有薬物が上記粘着剤中に結晶として析出する。かくして生成した再結晶による微細結晶は再溶解可能なほぼ均一な大きさの微細結晶である。

良溶媒としては、ヘキサン、トルエン、シクロヘキサン、ヘプタンなどの非極性溶媒が好ましい。

再結晶時の温度は、通常10～30℃、好ましくは20～30℃である。再結晶温度が10℃未満の場合には、結晶粒子が2μm未満となり、また30℃を越える場合には、結晶粒子が20μmを越えることになる。

本発明にて粘着剤層が積層される支持体としては、その一方面にツロブテロールを含有する粘着剤層を形成、支持できるもので皮膚追従性を有するものであれば特に限定されないが、通常は実質的にツロブテロールに対して非移行性のものが用いられ、特に皮膚面に貼着した際に、著しい違和感を生じない程度に皮膚面の湾曲や動きに追従できる柔軟性を有するものが好ましい。具体的には、ポリエチレン系、ポリプロピレン系、ポリエステル系、ポリ酢酸ビニル系、エチレン／酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル系、ポリウレタン系などのプラスチックフィルム、アルミニウム箔、スズ箔などの金属箔、不織布、布、紙などからなる単層フィルム、またはこれらの積層フィルムなどを用いることができる。このような支持体の厚さは、通常5～500μm、好ましくは5～200μmの範囲であ

る。また、これらの支持体は、粘着剤層との密着性、投錨性を向上させるために、粘着剤層が積層される面にコロナ放電処理、プラズマ処理、酸化処理などを施すことが好ましい。

本発明の製剤は、例えば次のようにして得られる。即ち、合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールとを良溶媒中で均一に溶解した後、この粘着剤溶液を剥離性フィルムの一側に塗布乾燥して粘着剤層を形成後、粘着剤層と支持体とを貼り合わせ、 $10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で再結晶させて平均粒径 $2 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲のツロブテロール微細結晶が均一に分散されてなる粘着剤層を形成することによって本発明の製剤は製造される。

剥離性フィルムとしては、紙やプラスチックフィルムなどが挙げられる。剥離性フィルムは、シリコン樹脂やフッ素樹脂などの塗布によって剥離処理を施しておくことが好ましい。

本発明の経皮吸収型ツロブテロール製剤は、皮膚に貼付することによって投与される。投与は通常 $0.5 \sim 2 \text{ mg/枚}$ の製剤を1日1回貼付することによって行われる。

実施例

下記の実施例比較例において「部」とあるは、「重量部」を意味する。

実施例 1

高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量 990000、VISTANEX MML-80、エクソン化学社製）28.5部、低分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量 60000、HIMOL 6H、日本石油化学社製）43部、ポリブテン（粘度平均分子量 1260、HV-300、日本石油化学社製）8.5部、および脂環族系石油樹脂（軟化点 100°C 、アルコン P-100、荒川化学社製）20部をヘキサンに溶解して、ポリイソブチレン系粘着剤溶液（固形分濃度 25%）を調製した。この溶液に粘着剤層中（膏体層中）のツロブテロール含有率が 10% になるようにツロブテロールを添加、混合して十分に攪拌した後、剥離性フィルム（即ち、離型ライナー）上に乾燥後の厚さが $20 \mu\text{m}$ となるように塗布乾燥させ、粘着剤層を形成した。次に支

持体としてのポリエステルフィルム（厚さ $6\ \mu\text{m}$ ）とポリエステル不織布（ $20\ \text{g}\cdot\text{m}^{-2}$ ）の積層フィルムのポリエステルフィルム側に粘着剤層を貼り合わせた後、 25°C で7日間熟成（エージング）することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 $10\ \mu\text{m}$ のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

比較例 1

実施例 1 において、熟成を 5°C で7日とすること以外は実施例 1 と同様に処理して経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 $1\ \mu\text{m}$ のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

比較例 2

実施例 1 において、熟成を 40°C で7日とすること以外は実施例 1 と同様に処理して経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 $30\ \mu\text{m}$ のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

実施例 2

スチレン-イソプレネ-スチレンブロックコポリマー（カリフレックス TR 1107、シェル化学社製）33.3部、ポリブテン（HV-300）25部および脂環族系石油樹脂（軟化点 100°C 、アルコン P-100）41.7部をトルエンに溶解して、固形分濃度 25%の溶液を調製した。この溶液に粘着剤層中（膏体層中）のツロブテロール含有率が 10%になるようにツロブテロールを添加、混合して十分に攪拌した後、剥離性フィルム（即ち、離型ライナー）上に乾燥後の厚さが $20\ \mu\text{m}$ となるように塗布乾燥させ、粘着剤層を形成した。次に支持体としてのポリエステルフィルム（厚さ $6\ \mu\text{m}$ ）とポリエステル不織布（ $20\ \text{g}\cdot\text{m}^{-2}$ ）の積層フィルムのポリエステルフィルム側に粘着剤層を貼り合わせた後、 10°C で7日間熟成することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 $5\ \mu\text{m}$ のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

実施例 3

スチレンーブタジエンブロックコポリマー（ソルブレン 411、旭化成社製）50部および脂環族系石油樹脂（軟化点 105℃、エスコレッツ 5300、エクソン化学社製）50部をトルエンに溶解して、固形分濃度 25%の溶液を調製した。この溶液に粘着剤層中（膏体層中）のツロブテロール含有率が 20%になるようにツロブテロールを添加、混合して十分に攪拌した後、剥離性フィルム（即ち、離型ライナー）上に乾燥後の厚さが 40 μm となるように塗布乾燥させ、粘着剤層を形成した。次に支持体としてのポリエステルフィルム（厚さ 12 μm ）に粘着剤層を貼り合わせた後、30℃で7日間熟成することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 15 μm のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

実施例 4

イソブレンゴム（クラブレン IR-10、クラレ社製）60部および水添ロジン誘導体樹脂（軟化点 97℃、ペンタリン H、理化ハーキュレス社製）40部をトルエンに溶解して、固形分濃度 25%の溶液を調製した。この溶液に粘着剤層中（膏体層中）のツロブテロール含有率が 10%になるようにツロブテロールを添加、混合して十分に攪拌した後、剥離性フィルム（即ち、離型ライナー）上に乾燥後の厚さが 20 μm となるように塗布乾燥させ、粘着剤層を形成した。次に支持体としてのポリエステルフィルム（厚さ 12 μm ）に粘着剤層を貼り合わせた後、25℃で7日間熟成することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 10 μm のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。なお、7日間の熟成によってツロブテロール結晶の析出量が一定化し、該製剤よりのツロブテロール放出性がほぼ安定化する。

実施例 5

実施例 1 において、熟成を 30℃で7日とすること以外は実施例 1 と同様に処理して経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 20 μm のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

実験例 1

(試験方法)

実施例及び比較例で得られた経皮吸収型製剤を用い日本薬局方の一般試験法における溶出試験法第2法にて製剤中からの薬剤放出性について検討を行った。操作条件は以下の通りである。

溶出試験器 : (富山産業株式会社 NTR-VS6)

サンプルサイズ : 10 cm²

蒸留水 : 32°C、500 ml

パドル回転数 : 50 r. p. m.

吸光度測定 : 211 nm (島津製作所 UV-160A)

(試験結果)

試験結果を、図1に示す。ツロブテロールの粒径が2 µm未満の製剤(比較例1)及び20 µmを越える製剤(比較例2)は、初期から高い放出性を示し、実際に貼付した時に急激な血中濃度上昇による副作用発現が懸念された。

実験例 2

(試験方法)

実施例1及び比較例1で得られた経皮吸収型製剤を除毛したウサギ背部に適用し、適用後におけるツロブテロールの血中濃度の経時的变化について検討を行った。試験方法の詳細は以下の通りである。

サンプルサイズ : 50 cm²

貼付部位 : 除毛したウサギ背部

貼付時間 : 24時間

血中濃度測定法 : ガスクロマトグラフ法 (機種名、HP-5890)

(試験結果)

試験結果を図2に示す。

実験例1において初期から高い放出性を示した製剤(比較例1)は、ウサギ血中濃度においても初期に急激な血中濃度の上昇が見られたのに対し、本発明の製

剤（実施例 1）は、持続性のある良好な血中濃度推移を示した。

発明の効果

本発明の製剤においては、貼着剤層中の溶解ツロブテロールが経皮吸収されて減少して行くにつれて、再結晶による微細結晶状のツロブテロールが順次貼着剤層に再溶解して経皮吸収されて行くので、ツロブテロールの薬効の持続性に優れる。従って、製剤の貼付回数が減少し、また皮膚刺激が低減する。

本発明の製造法においては、上記の製剤が効率よく製造される。

請求の範囲

1. 平均粒径 $2 \sim 20 \mu\text{m}$ の微細結晶状のツロブテロールを含有する合成ゴムを主成分とする粘着剤層と支持体とを積層してなる経皮吸収型ツロブテロール製剤。
2. 平均粒径 $2 \sim 20 \mu\text{m}$ の微細結晶状のツロブテロールが、ツロブテロールと合成ゴムを主成分とする粘着剤とを良溶媒中に溶解後、再結晶させて得られるものである請求の範囲第1項記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤。
3. 再結晶させる際の温度が $10 \sim 30^\circ\text{C}$ である請求の範囲第2項記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤。
4. 微細結晶状のツロブテロールの平均粒径が $5 \sim 20 \mu\text{m}$ である請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤。
5. 合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールとを良溶媒中で均一に溶解した後、この粘着剤溶液を剥離性フィルムの一方面に塗布乾燥して粘着剤層を形成後、粘着剤層を支持体に貼り合わせ、 $10 \sim 30^\circ\text{C}$ で再結晶させて平均粒径 $2 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲のツロブテロール微細結晶が均一に分散されてなる粘着剤層を形成する経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法。
6. ツロブテロール微細結晶の平均粒径が $5 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲である請求の範囲第5項記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法。

図 1

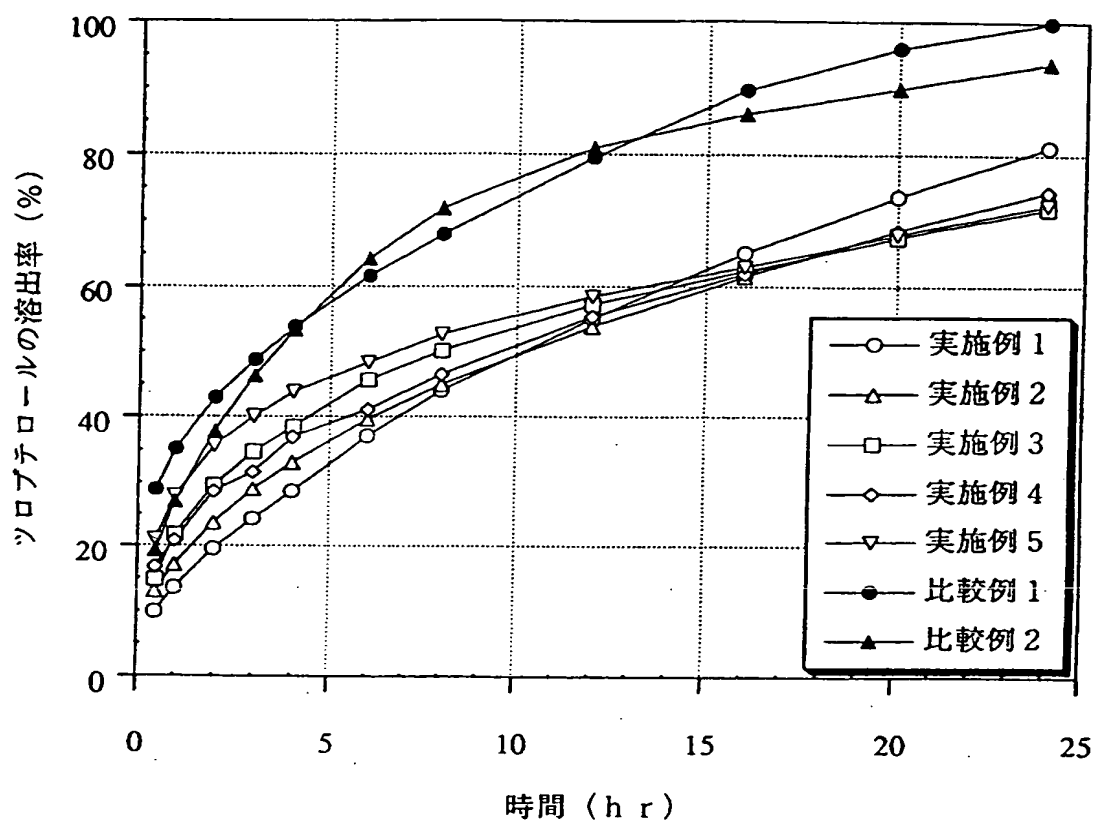
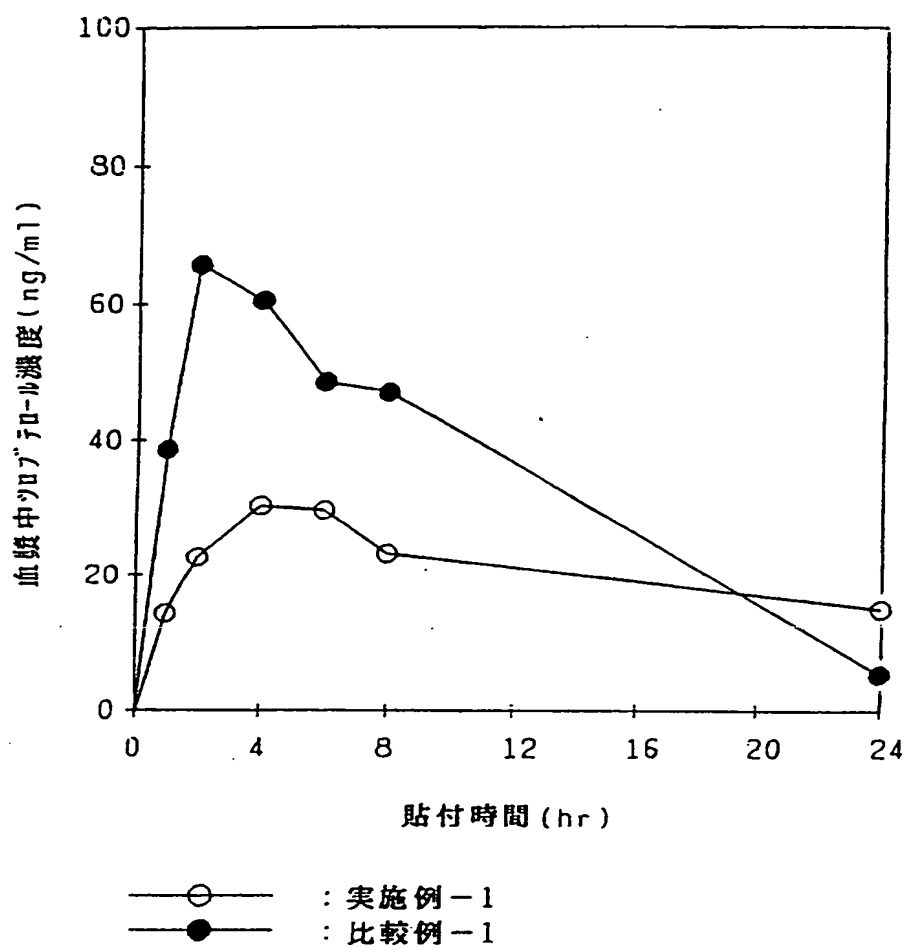


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ A61K31/135, A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ A61K31/135, A61K9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP, 7-285854, A (Nitto Denko Corp.), October 31, 1995 (31. 10. 95) & CA, 2146723, A & EP, 677290, A	1 - 6
Y	JP, 5-194202, A (LTS Lohmann Therapie Systeme GmbH. & Co. KG.), August 3, 1993 (03. 08. 93) & EP, 439180, A & US, 5254348, A	1 - 6
Y	JP, 69-185713, A (Nitto Denko Corp.), September 21, 1985 (21. 09. 85) & EP, 156080, A & US, 4719226, A	1 - 6
A	JP, 5-238953, A (Zanbon Group S.p.A.), September 17, 1993 (17. 09. 93) & EP, 523537, A & US, 5312627, A	1 - 6
A	JP, 63-10716, A (Teijin Ltd.), January 18, 1988 (18. 01. 88) (Family: none)	1 - 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 19, 1996 (19. 11. 96)

Date of mailing of the international search report

November 26, 1996 (26. 11. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ A 61 K 31/135, A 61 K 9/70

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ A 61 K 31/135, A 61 K 9/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	J P, 7-285854, A (日東電工株式会社) 31. 10月. 1995 (31. 10. 95) & CA, 2146723, A & EP, 677290, A	1-6
Y	J P, 5-194202, A (エル テー エス ローマン テラピー・システム ゲー. エム. ベー. ハー ウント コンパニー カー. ゲー) 3. 8月. 1993 (03. 08. 93) & EP, 439180, A & US, 5254348, A	1-6
Y	J P, 60-185713, A (日東電工株式会社) 21. 9月. 1985 (21. 09. 85) & EP, 156080, A & US, 4719226, A	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 11. 96

国際調査報告の発送日

26.11.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4 C 9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-238953, A (ザンボン グループ エス ビー エー) 17. 9月 . 1993 (17. 09. 93) & EP, 523537, A & US, 531 2627, A	1-6
A	JP, 63-10716, A (帝人株式会社) 18. 1月. 1988 (18. 01. 88) (ファミリーなし)	1-6